SENATORE PROF. PIO FOÀ
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

S
531

SUL

CONCETTO MODERNO DELLA TROMBOSI

Conferenza tenuta all'Associazione Sanitaria Milanese
il 23 Marzo 1912

1912
Estratto dal periodico L'ATTUALITÀ MEDICA
MILANO
Via S. Paolo, 10

SENATORE PROF. PIO FOÀ
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

SUL CONCETTO MODERNO DELLA TROMBOSI

Conferenza tenuta all'Associazione Sanitaria Milanese il 23 Marzo 1912

1912
Estratto dal periodico L'ATTUALITÀ MEDICA
MILANO
Via S. Paolo, 10

Egregi Colleghi,

Il tema che mi proposi di svolgere avrà destato qualche sorpresa in loro Signori perchè esso è nato si può dire una cinquantina d'anni or sono colle celebri ricerche di R. Virchow, e fu poi ampliato e ripetuto in tutti i trattati, ed è argomento di ogni corso universitario in cui si tratti di patologia dei vasi e del sangue, onde appare inverosimile che si abbia a dire cose che non siano risapute sia dal lato clinico, sia dal lato anatomopatologico o sperimentale.

Eppure noi sappiamo per vecchia esperienza che vi sono temi della medicina che ogni tanto subiscono un trattamento nuovo sotto punti di vista prima trascurati, oppure Intorno a cui nascono dubbî circa i concetti tradizionalmente ripetuti e sui quali si sarebbe creduto di non dovere mai più ritornare.

Anche in fatto di trombosi in questi ultimi anni non solo si sono sottoposti a revisione certi fatti sperimentali e certi casi clinici sui quali si riteneva assicurata la dottrina tradizionale di quella, ma si scopersero nuove applicazioni curative derivate dai

nuovi concetti, e che è bene sieno più diffusi di quello che non furono finora, fra i medici pratici.

Ricordate la vecchia ipotesi di Crouveiller che a base di ogni processo morboso dovesse ammettersi una flebite, cosicchè ai suoi tempi si diceva: la flebite domina la patologia. Ben più a ragione, osserva giustamente Aschoff, si potrebbe dichiarare: la trombosi domina la ginecologia e la chirurgia. Infatti sono frequenti gli esiti disgraziati di certe grandi operazioni chirurgiche e ginecologiche, rappresentati dalle trombosi e dall'embolismo consecutivo. Non ci sorprende pertanto il fatto che sopratutto nei Congressi di ginecologia il tema della trombosi sia discusso con particolare interesse al fine di trovare il modo di evitare il temuto esito di certe grandi operazioni addominali. Pochi anni or sono al Congresso di Dresda, e lo scorso anno al Congresso di Karlsruhe, furono fatte lunghe e interessanti discussioni intese a rivedere tutta la dottrina sulla trombosi per trarne conseguenze pratiche sul trattamento degli infermi.

Per lungo tempo si è definita la trombosi come un processo di coagulazione del sangue durante la vita, il che oggidì sappiamo essere inesatto e non applicabile che a determinati casi. Trombosi in senso generico significa la presenza nei vasi sanguigni di un corpo ostruente, di un tappo, qualunque sia la sostanza che lo compone, sieno elementi del sangue o elementi neoplastici o d'altra natura.

Coagulazione del sangue, vuol dire formazione di fibrina; ora bisogna esaminare se la trombosi spontanea sia realmente sempre l'effetto di una coagulazione. Ciò si ritenne dopo le ricerche di Virchow (1854) il quale pose a base del processo trombotico il rallentamento della corrente. Ricercatori successivi hanno piuttosto considerato il lato chimico del processo, e note sono su tale proposito le dottrine di Alessandro Schmidt e di Brücke. Quest'ultimo considerò le alterazioni dell' endotelio vasale come causa per cui non fosse impedita l'azione del fermento fibrinoso, onde seguiva la coagulazione.

Nel 1875 Zahn pubblicò le importantissime ricerche fatte sopra animali a sangue freddo e a sangue caldo, irritando le pareti dei vasi entro cui circolava il sangue. Introducendo dei fili di vetro molto levigati nel lume dei vasi non aveva trombi; invece ne otteneva con fili a superfice aspra o con fili di cautchù. Egli ha distinto i trombi rossi da coagulazione, dai trombi bianchi per separazione ed accumuli di leucociti.

Più tardi le ricerche di Bizzozero, di Eberth e Schimmelbuch fecero conoscere che non si trattava di cumuli di leucociti, ma di

piastrine della cui preesistenza nel sangue Bizzozero aveva fatto la dimostrazione sperimentale. Eberth e Schimmelbuch hanno sostenuto che non esisteva nessuna conversione delle piastrine in fibrina, e che le piastrine non avevano nessun rapporto colla coagulazione del sangue, ma bensì che esse formano trombi per loro metamorfosi viscosa, ossia per conglutinazione, onde gli autori predetti distinsero nettamente i trombi da conglutinazione da quelli per coagulazione. I primi si formano in seguito a determinate circostanze fisiche, per la circolazione rallentata; i secondi (i trombi rossi di Zahn) si formano per azioni chimiche nel sangue ristagnante. Le suddette ricerche di Eberth e Schimmelbuch furono confermate nei cadaveri umani da Aschoff (Virch. A. 1892, Bd. 130), da Ferge (Medizinische, naturwissenschaftliches Archiv, Juli 1909, Bd. 2, H 2) e da Zurhelle (Medizinische Klinick, n. 45, 1909).

A rischiarare il processo di formazione del trombo da conglutinazione fa duopo ricorrere allo studio della corrente del sangue nei tubi, dai quali risulta (Poiseuille e Helmoltz) che dessa non è ugualmente rapida in ogni sezione. La velocità cresce dagli strati che bagnano la parete, il cui movimento è quasi nullo, verso l'asse del tubo in cui è massima. Da ciò si comprende che i leucociti nelle zone plasmatiche parietali si muovano lentamente, mentre la corrente assile degli eritrociti e delle piastrine, è molto più veloce. Se la velocità rallenta, si separano ancor più i leucociti nella zona plasmatica, mentre rimangono ancora le altre parti nella zona centrale. Solo per un più considerevole rallentamento della corrente, anche le piastrine si portano nella zona marginale, e questo stadio è il più favorevole alla formazione del trombo, per la quale basta la più piccola lesione della parete vascolare, essendo le piastrine viscose e facilmente agglutinanti. Se la corrente si ferma poi del tutto, allora ha luogo una uniforme distribuzione di tutti gli elementi del sangue, ma non può più essere rimosso e trasportato il cumulo di piastrine che si era venuto dianzi agglutinando alla parete del vaso.

La corrente normale o solo leggermente rallentata del sangue non produce trombosi. È dalle menzionate condizioni fisiche che si rischiara talmente l'importanza del momento meccanico del rallentamento della corrente per la formazione del trombo, che apparisce inconcepibile che ciò nonostante siano desse state più volte e per lungo tempo trascurate.

Come dissi, Aschoff ha ricercato (l. c.) la struttura dei trombi nei cadaveri e altrettanto fecero più tardi sistematicamente due suoi allievi, i ginecologi Ferge e Zurhelle. Essi hanno dimostrato che nelle grandi vene i trombi dimostrano delle trabeature di piastrine

accumulate, così da ricordare la forma di albero di corallo (fig. 1), ed è intorno ad esse che si accumulano globuli bianchi o rossi, e si precipita fibrina. Lo Zahn aveva già descritto il così detto « Rip-

FIG. 1

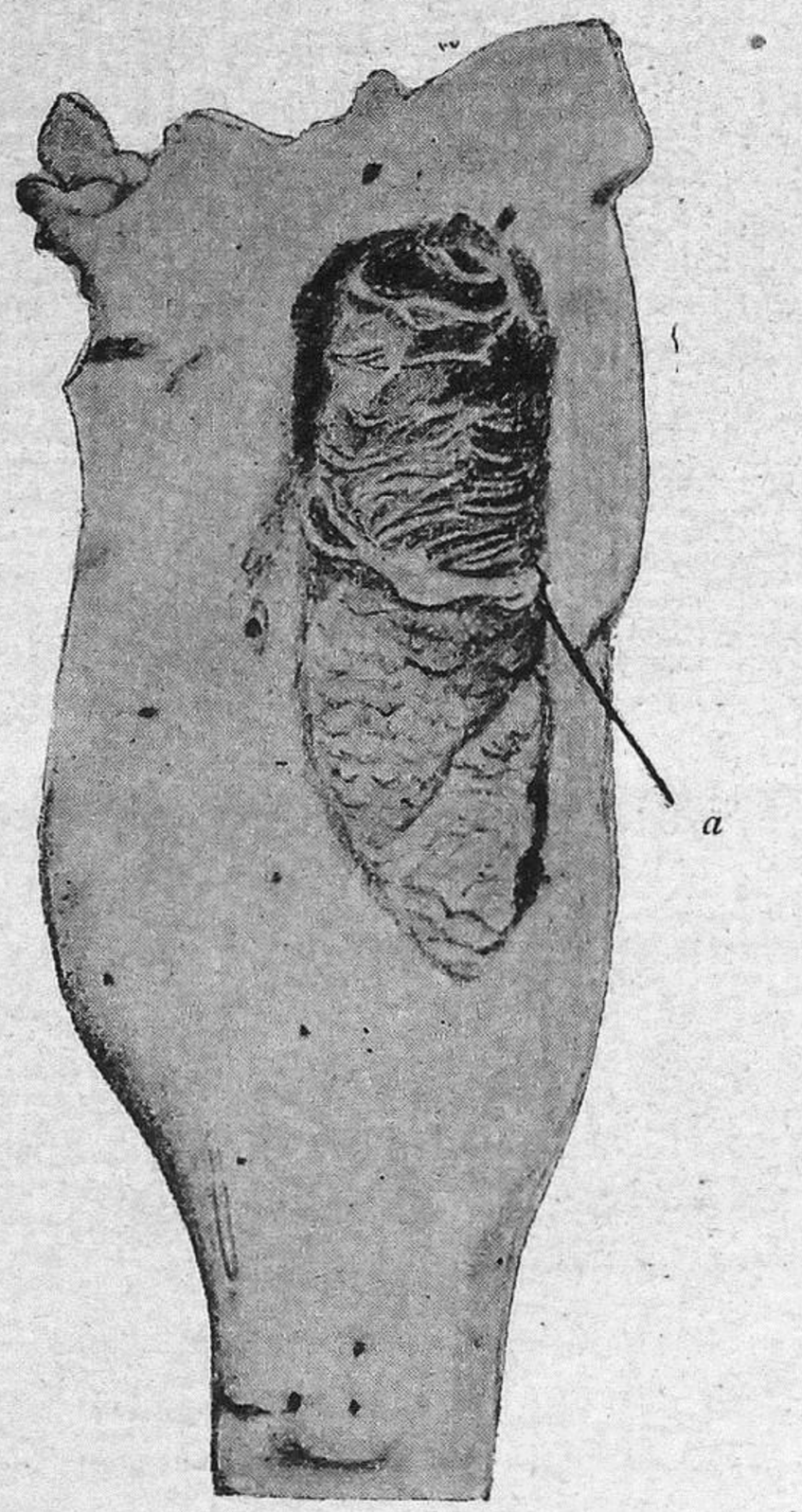
a a a — Cumuli di piastrine con orlo di leucociti.

penthrombus » (fig. 2) o trombo a coste, come i passi di una spira; e Aschoff lo dimostrò costituito da sistemi principali e secondari di trabecole costituite di piastrine. Questi studiò in seguito il modo di depositarsi delle particelle finemente sospese sulla corrente d'acqua, come segatura di legno in piccoli fiumi artificiali nel laboratorio di idrologia di Karlsruhe, e vide che questa viene successivamente a depositarsi strato per strato nell'identico modo come si formano le stratificazioni di piastrine nei trombi. La formazione di fibrina ha luogo come si disse solo successivamente all'accumulo delle piastrine, poichè dopo formato il trombo da conglutinazione s'arresta

la corrente, e allora subentrano rapidamente i processi chimici della coagulazione.

Non è mio compito di trattare questa ultima parte importante della fisiopatologia del sangue; mi limito solo a ricordare su tale proposito che oggidì è ammesso che nel plasma del sangue esista disciolto il fibrinogeno e un'altra sostanza detta trombogeno. Questa per l'azione della trombocinasi si converte in trombina, ossia in

FIG. 2



a — Tromba parietale dell'aorta a superficie costata (Rippenthrombus).

fermento fibrinogeno, che in presenza di sali di calcio converte il fibrinogeno in fibrina. La trombocinasi si forma per la morte degli elementi del sangue, ma può formarsi anche per la morte di qualunque altro elemento protoplasmatico.

Ma ritorniamo alla struttura dei trombi: se noi esaminiamo accuratamente un trombo intiero della vena femorale troviamo che esso è costituito da una testa, un collo e un corpo.

La testa è grigia o bianchiccia ed è formata esclusivamente di piastrine; il collo è un poco rossiccio perchè contiene eritrociti; il corpo finalmente è rosso perchè costituito da un coagulo, ossia da fibrina che impiglia uniformemente gli eritrociti. La prima parte ossia la testa è trombo da conglutinazione originatosi da leggi fisiche ossia per il rallentamento della corrente, il resto è fatto dai processi chimici che si svolsero per l'arresto completo del circolo determinato dal trombo primitivo.

La coagulazione nel sangue che s'arresta avviene tanto più facilmente in quanto dalle piastrine agglutinate si libera trombocinasi che converte il trombogeno del sangue in fermento fibrinoso.

Ciò posto esaminiamo più da vicino la patogenesi del trombo. Perchè e dove si formano di solito dei trombi? La prima condizione come si disse più sopra è il rallentarsi della corrente; la seconda condizione è l'alterazione della parete del vaso; la terza è l'alterata qualità del sangue.

La parete vascolare può essere alterata o dalla stessa stasi, o da irritanti che vi giungono dal di fuori, p. e. da batteri provenienti da infiammazioni circostanti; però da sola, la lesione dei vasi, senza il rallentamento del circolo non produce trombosi.

Quanto all'alterata qualità del sangue, si considera in primo luogo la viscosità delle piastrine, le quali non solo si arrestano, ma si agglutinano, e la viscosità stessa può essere favorita da veleni o da bacteri. Fu ammessa come causa che facilita la trombosi una ipeninosi del sangue, in quanto si produce una grandiosa quantità di fibrinogeno (dal fegato o dal midollo delle ossa), come in certe malattie: polmonite, erisipela, ecc. Talora ha luogo il contrario come nel tifo, e il sangue dicesi ipoinotico, dunque anche le proprietà costitutive del sangue possono favorire il processo trombotico, ma non lo determinano, e talora mancano dove erano sospettate, come risulta dagli ultimi studi sulla coagulabilità del sangue nella gravidanza che non sarebbe punto superiore alla normale. Vediamo ora nella casistica medica quando più di frequente si formino i trombi.

Una malattia che conduce alla formazione spontanea di trombi è la clorosi, e le sedi predilette ne sono o gli arti inferiori o i seni della dura madre. La poca mobilità delle clorotiche a causa del loro facile affaticamento e della facile insorgenza delle palpitazioni di cuore; la posizione alta del diaframma con ingrossamento del cuore e la difficoltà di svuotamento delle vene degli arti inferiori, favoriscono la trombosi sia in questi, sia e più particolarmente nei seni, i quali, privi come sono di muscoli, non possono offrire alcuna reazione.

Altra affezione che favorisce la trombosi è la leucemia colla sua ricchezza in leucociti e in piastrine, che producono molto fermento fibrinoso, e inoltre col grande tumore splenico, e coll'aumentato volume di tutti gli organi, e la facile compressione dei vasi.

Lo stato opposto alla trombofilia è l'emofilia, a proposito della quale il Sahli recentemente ha dimostrato che non mancano i leucociti, nè le piastrine, nè il fibrinogeno; manca invece la possibilità di prodursi della trombocinasi, cosicchè coll'aggiunta di questa si provoca tosto la coagulazione.

Vi sono casi di trombosi la cui origine non è tanto facile a interpretarsi, e valga il seguente esempio: Una donna da me sezionata era giunta all'ospedale dopo una corpacciata di una minestra preparata molti giorni prima, e della quale aveva fatto indigestione; altro non si seppe. Poco dopo l'arrivo all'ospedale fu colta da un dolore all'epigastrio, e da grande meteorismo, seguiti in breve da morte.

All'autopsia si trovarono piene di coagulo o di trombo rosso tutte le vene del mesenterio, la porta, la splenica e la gastroepiploica, e nell'incidere l'aorta vi si trovarono due masse molli fungose grigie, grosse come nocciuole e formate interamente di piastrine. Una di queste masse aveva occlusa l'arteria mesenteria. La parete dell'aorta era levigata, onde è poco verosimile che il trombo da piastrine fosse dianzi parietale dell'aorta. Esso più verosimilmente veniva dal cuore, sebbene all'atto dell'autopsia non si trovassero trombi nel ventricolo sinistro. Ciò non significa che non vi fossero trombi del cuore in precedenza; a volta le molli masse che esso contiene sono trasportate lontano e danno infarti nel rene, nella milza o nell'intestino, di cui non si comprende a tutta prima la provenienza. Non è improbabile che in questi casi si tratti di agglutinazioni di piastrine avvenute forse sotto l'azione di veleni od intorno a detriti cellulari in cuori le cui contrazioni siano temporaneamente alterate e rallentate, e che nelle successive rivoluzioni cardiache, siano spinte come emboli in qualche ramo dell'aorta. Nel caso suddescritto le masse trombotiche dell'aorta e mesenterica non contevano punto fibrina; invece le vene addominali in cui erasi fermata la corrente erano chiuse da veri trombi da coagulazione.

Finora tutti i casi accennati implicano come causa fondamentale della trombosi il rallentamento della corrente sanguigna, ed è in sostanza quella che ci ammaestra anche il modo di distribuirsi della trombosi nel sistema vascolare. Nelle vene essa è molto più frequente che nelle arterie, e nelle vene sono luoghi di predilezione quelli dove la corrente sanguigna nella posizione supina incontra

il maggiore ostacolo, come ad esempio la vena femorale sotto il legamento del Poparzio. Più frequente essa è nell'età avanzata, nei deboli di cuore, nei casi di grandi resistenze nel sistema vascolare, le cui pareti abbiano perduto la giovanile elasticità. Ma eccoci ora di fronte a un altro importante problema: In quale rapporto sta la trombosi coll'infezione?

Negli ultimi tempi è stato da taluni chirurgi e ginecologi ri-risollevato il quesito importante dei rapporti esistenti tra il processo trombotico e l'infezione. Devesi su tale questione distinguere bene la trombosi d'origine locale che si forma da una infiammazione infettiva della parete vascolare, dalla trombosi che si forma lontano dal luogo di una infezione primitiva, in seguito ad infezione generalizzata. La prima forma è facile a comprendere, ed è su tale argomento, molto interessante la ricerca di Garrè e di Talke i quali dimostrano che in un'angioite infettiva la formazione del trombo ha luogo *prima che i bacteri sieno penetrati nel lume del vaso,* e che giovani trombi di 9, 16, 18 ore non contengono ancora nessun bacterio, sebbene i bacteri fossero portati quasi sulla parete del vaso, onde è a concludere che la formazione del trombo non ha luogo per immediato contatto dei bacteri col sangue fluente nei vasi, ma ehe deve essere provocato da altre cause.

La seconda forma fu argomento di una discussione molto importante sia dal punto di vista teoretico, sia da quello delle possibili conseguenze pratiche.

La teoria della infezione come causa della trombosi si fonda su due considerazioni: il decorso per lo più febbrile dei casi e il reperto di bacteri nei trombi, sebbene per verità questo si verifichi solo nel 10 % dei casi (Lubarsch, *Handbuch der allgemeine Pathologie,* vol. I, H. 1, Wiesbaden, 1905).

Ma esatte osservazioni cliniche dimostrano che l'elevamento della temperatura ha luogo quando *già la trombosi si è da tempo formata.* Il reperto di bacteri nei trombi non dimostra nulla perchè quelli possono esservi secondariamente penetrati, e possono avervi trovato un eccellente terreno di coltura. Un'invasione secondaria di bacteri nei trombi con conseguente rammollimento settico e flebite può clinicamente ed anatomopatologicamente mascherare una trombosi settica primitiva. Si suppone che nel sangue di setticoemici circolino delle sostanze capaci di provocare coagulazioni e che determinerebbero la formazione di trombi. Ma le esperienze fatte coll'introduzione di bacteri del sangue non hanno dimostrato l'azione coagulante dei medesimi e delle loro sostanze. Le esperienze di Frömme tendenti a dimostrare che i fili introdotti nella vena giugulare di un coniglio

cagionavano trombi se infetti, e non li producevano se sterili, furono contradette da quelle di Zurhelle, il quale ottenne la formazione di trombi intorno ai fili sia che questi fossero infetti o sterili o bagnati di sublimato, e i trombi erano in tutti i casi costituiti *solo da accumuli di piastrine senza traccia alcuna di fibrina.* Traversando col filo un'arteria, Zurhelle ha osservato che il cumulo di piastrine si compieva solo ad un lato del filo, nel quale si era fatto tra filo e parete una specie di tasca in cui il moto del sangue era vorticoso, e là si deposero le piastrine. Rallentamento e vorticosità della corrente sono perciò *condizioni fondamentali,* coadiuvate certamente da lesione della parete del vaso. Gli altri elementi del sangue costituiscono solo un reperto secondario del trombo; l'elemento formativo del trombo è la piastrina.

Non essendo dimostrabile nei giovanissimi trombi la formazione della fibrina è d'uopo separare nettamente i due processi, i quali non sono necessariamente congiunti; ma di cui uno può seguire l'altro, oppure essere e rimanere interamente isolati. Ordinariamente la coagulazione *è un fenomeno secondario alla formazione del trombo.*

Non ostante le esperienze e le opinioni manifestate dagli allievi di Aschoff, e da questo autore, il Kretz afferma che avendo egli trovato in diverse migliaia di autopsie che i casi di trombosi erano tutti seguiti durante malattie d'infezione, egli non può adattarsi a ritenere estranea alla trombosi l'infezione stessa. Aschoff, rilevata la grande importanza della questione, osserva a Kretz che basandosi egli sul noto esperimento di Baumgarten della rimanenza liquida del sangue nel tratto di vaso compreso fra due legature assettiche, dimostra di ritenere che in primissimo luogo o essenzialmente alla formazione del trombo intervenga la coagulazione; ma tutte le esperienze, da Zahn a Eberth Schimmelbuch, a Ferge e a Zurhelle, hanno dimostrato che la trombosi non è dovuta ad una semplice formazione di fibrina, ma è un processo determinato da leggi fisiche che condiziona la separazione, il deposito e l'agglutinazione di corpuscoli sospesi nella corrente sanguigna. Sopratutto prevalente fra le condizioni fisiche del processo è, come si è detto, il rallentamento notevole della corrente di sangue. Ferge ha altresì rilevato che non tutte le trombosi menano all'embolismo, ma più particolarmente quella della vena femorale. Che la infezione del sangue e l'infezione delle pareti vascolari abbiano importanza nel favorire la produzione dei trombi, non si vuol certo negare, ma si contrasta, invece, che quelle condizioni siano le prevalenti o sufficienti da sole a produrre la trombosi.

Come più volte si è accennato, la questione ha una grande

importanza pratica, perchè si tratta di determinare in quale rapporto stanno le trombosi post-operative colla infezione, e in quale rapporto esse stiano colla coagulazione ossia colla formazione di fibrina. Se le trombosi sono determinate dalla infezione, tutto si deve concentrare nel perfezionare l'asepsi, e se i trombi sono prodotti da formazione di fibrina, può tentarsi l'uso di quei mezzi che abbassano la coagulabilità del sangue. Così Denk e Hellmann raccomandano dopo l'operazione di non dare al paziente il latte o altre sostanze alimentari che contengano calcio, il qua e accelera la coagulazione, e di somministrare al terzo o al quarto giorno dopo l'operazione, delle grandi dosi di acido citrico per evitare la formazione di fibrina. Altri autori, come Rimann Wolf, cercano con altri mezzi in via preventiva di tog iere al sangue completamente la sua coagulabilità.

Ora esaminiamo alcuni fatti clinici e anatomopatologici, e vediamo ad esempio ciò che può seguire alle operazioni fatte nel bacino. Queste possono dar luogo a una quantità di piccoli trombi delle vene uterine od ovariche, anche clinicamente indiagnosticabili e tali che si ritrovano solo al tavolo anatomico, e potremmo spiegarli come dovuti ad azione locale, ma quando l'individuo soccombe a una embolia da trombosi delle vene femorali, come spiegheremo noi questo temuto esito?

La trombosi delle vene femorali, autoctone o primitive, al di fuori di qualsiasi apparente infezione generale, costituisce, come è noto, il più paventato accidente dopo le operazioni particolarmente ginecologiche. Questo trombo lontano dal campo operatorio è desso un fatto infettivo? È propriamente attribuibile al difetto delle asepsi? Se così è, dissero i ginecologi, noi dobbiamo evitarlo o diminuirne la frequenza col perfezionare l'asepsi. Il maggior contingente di trombosi della femorale con embolia è dato da operazioni sopra uteri miomatosi o cancerosi; è per evitarli o per diminuirne la frequenza che si confidò nella più perfezionata asepsi durante l'operazione. Noi viviamo ora in quella che fu chiamata l'èra della gomma, ossia dei guanti sterilizzabili, preferibile ad ogni vano tentativo di sterilizzazione assoluta della pelle, ma purtroppo la frequenza delle trombosi con asepsi perfezionata non è punto diminuita. Allora si pensò che vi sono germi esogeni ed endogeni; i primi si allontanano coll'asepsi, ma i secondi sono meno facili ad essere aggrediti, e sono i germi della profondità della cute e i germi vaginali. Si propose allora di non fare le legature in massa delle vene recise nell'operazione (Bumm), perchè esse portano alla necrosi e alla suppurazione e conseguentemente alla penetrazione entro i vasi dei

germi, da cui la formazione dei trombi. Ma lo Zweifel da Lipsia, sulla base di una grande statistica, giunse a conclusioni opposte, e bandì la legatura dei singoli vasi che non è possibile estendere a tutti, sfuggendone una parte, che rimanendo beante può essere penetrata da germi, il che, invece, si escluderebbe colla legatura in massa. Successivamente si pensò alla sterilizzazione della vagina coll'alcool, prima dell'operazione, sebbene la vagina sia ritenuta quasi un organo di epurazione in grazia del suo secreto sterilizzante o attenuante, ma la frequenza della trombosi post-operatoria non è diminuita neppure per questo. Il Krönig di Friburgo $^{i}/_{Br.}$, ricorda la statistica di Bonn (Zurhelle) da cui risulta che in seguito a operazioni eseguite sugli annessi si ebbe la trombosi della vena femorale in 0,7 % di casi; invece, dopo le operazioni per miomi o per cancri uterini si ebbe la trombosi della femorale in 2,75 % di operati. Il Krönig stesso su 2250 laparatomie ebbe 13 casi di trombosi della femorale, con 3 casi di embolismo mortale. Nessun caso di trombosi ha seguito le operazioni eseguite per infiammazione degli annessi uterini.

Questi fatti spingono a ricercare come determinanti delle trombosi, cause che non siano in rapporto necessario colle infezioni o coi procedimenti operativi, nè col perfezionamento dell'asepsi, perchè tutti i procedimenti accertati in ordine alla legatura dei vasi, alle sterilizzazioni e alle medicazioni successive non hanno punto variata la frequenza della trombosi. L'anatomia patologica rivela che quando vi sono trombi post-operatori nelle vene del bacino, e insieme la temuta trombosi della vena femorale che è la generatrice più consueta delle embolie mortali, i due fatti sono *discontinui*. Nel campo operatorio può seguire il caso che i bacteri infiammino le pareti dei vasi e penetrino nel lume rispettivo, ma è anche da notare, come già sopra fu rilevato, che spesso il trombo è già formato prima che i bacteri sieno penetrati nel lume dei vasi.

Tutte le esperienze fatte in vitro e in vivo per accelerare e per determinare la coagulazione rapida del sangue con iniezioni di bacteri di vario grado di virulenza, sono, come già dissi, riuscite negative, e non è possibile a volontà determinare una trombosi con iniezioni bacteriche, come è, invece, possibile determinarla con alterazioni del circolo. La dottrina della infezione come causa diretta della trombosi oscilla dunque da tutte le parti.

Consideriamo altri fatti: possono essersi fatti trombi nelle vene uterine ed ovariche per operazioni ginecologiche e possono i detti trombi essere diventati settici per successiva penetrazione di bacteri. Allora il trombo avrà tendenza a progredire e se è nella vena ipo-

gastrica potrà salire verso la vena cava ascendente; se è nella vena uterina progredirà verso l'ipogastrica, ma si può trovare trombizzata la vena femorale, e più frequentemente per ragioni di rapporti anatomici, quella di sinistra in modo affatto indipendente, come si trattasse di un diverso territorio; onde dai partigiani della dottrina infettiva della trombosi non dovrebbesi ammettere altra spiegazione che quella di Fränkel, cioè che si tratti in quei casi di una vera trombosi d'origine metastatica.

I bacteri del focolaio primitivo sarebbero pervenuti alla vena femorale determinandovi una flebite e conseguentemente una trombosi. Ma ciò non è sostenibile, perchè non si trova alcuna infiammazione nelle pareti della vena femorale, e non è possibile dimostrare l'infettività del trombo. Anzi l'embolismo polmonare che ne deriva porta all'infarto emorragico e non all'infarto necrotico o suppurativo, come dovrebbe aver luogo se l'embolo fosse infetto.

L'embolo reca la morte improvvisa, se staccandosi interamente il trombo della vena femorale giunge ad occludere la vena polmonare, o potrà l'embolismo essere compatibile colla vita per qualche tempo, se sarà costituito da una piccola parte del trombo; in ogni caso, però, nel polmone non si produce mai altro che un infarto emorragico. Si comprende che dato tutto l'insieme dei fatti che furono fin qui esposti, vi siano ginecologi d'alto valore che neghino l'origine infettiva della trombosi, almeno come causa principale od esclusiva, e che non attribuiscano all'infezione l'esito fatale dell'embolismo polmonare.

Altre considerazioni sono da farsi nel campo ginecologico, e in verità conviene interpretare l'esito assai diverso delle operazioni sugli annessi da quelli sugli uteri miomatosi e cancerosi. Le annessiti sono più frequenti in persone giovani, che pure avendo una infiammazione locale non presentano, però, gravi alterazioni del sangue e del circolo. Invece, le miomatose e le carcinomatose sono persone estremamente affievolite, molto anemiche che hanno una circolazione insufficiente. I miomi infatti, agiscono molto sul sistema cardio-vascolare e lo si è particolarmente riconosciuto da quando si è fatto ricorso alla cura degli stessi coi raggi X. Il numero delle miomatose che si presentano agli ambulatori e nelle cliniche è di molto aumentato in confronto del tempo in cui erano terrorizzate, e non senza ragione, dall'idea di un'operazione chirurgica. Ciò ha rilevato l'esistenza tra esse di molti casi di profondi stati adinamici e di gravi anemie: quindi tra la compressione, lo stato di marasma e l'alterata crasi sanguigna, d'onde la denutrizione delle pareti vascolari, si hanno abbastanza dati per ispiegare la trombosi anche

senza ricorrere all'ipotesi inverosimile di una metastasi infettiva dal campo operatorio, tanto è vero che molte miomatose vanno a farsi operare quando già hanno in corso la trombosi della vena femorale.

Il Krönig registra alcuni casi di soggetti destinati ad essere operati e che non lo furono perchè prima dell'operazione erano morti di embolismo polmonare in seguito a trombosi autoctona della vena femorale. Ferge cita il caso di una donna che morì di embolismo polmonare dopo essere stata narcotizzata a solo scopo di palpazione delle pareti addominali. Da questi fatti venne il criterio clinico nuovo della così detta cura del movimento. Alzarsi presto, muovere gli arti, sostenere il circolo sanguigno; insomma evitare o correggere quel rallentamento del circolo che è causa prima dell'accumularsi delle piastrine e della secondaria formazione della fibrina.

Nell'ultimo Congresso dei Naturalisti e Medici tedeschi a Karlsruhe si sono esposti gli esiti brillanti, particolarmente avuti da Krönig colla terapia del movimento, che dopo 2884 operazioni, delle quali 2265 con laparatomia, ottenne solo il 0,6 % di trombosi e tre casi di embolia mortale, in confronto di circa 3 % che si ebbero in circostanze diverse.

Nè l'applicazione della terapia del movimento gioverebbe solo nei casi di grandi operazioni ginecologiche, ma anche nell'assistenza ostetrica. Così il Krönig nella sua pratica ostetrica a Friburgo presenta una statistica di 2400 puerpere che furono trattate coi criteri suddetti, e non presentarono nessun caso di trombosi delle vene femorali nè di embolia. Anche il Klein a Vienna, sopra 2525 puerpere che abbandonarono il letto dopo due o tre giorni dal parto, non vide nessun caso di trombosi od embolia. Dopo il parto le condizioni per la formazione di trombi da conglutinazione sono molto favorevoli. Le vene che erano ampie durante la gravidanza, non sempre si restringono rapidamente dopo il parto, onde avviene che per la minore quantità di sangue che le attraversa, si rallenta la velocità della corrente, da cui la facilità della trombosi. Se a ciò si aggiunge una posizione supina per tutta la durata del puerperio, la stasi nelle vene del bacino aumenta e cresce la probabilità della trombosi e della sua più grande estensione. Bardeleben ha dimostrato sperimentalmente che i trombi da conglutinazione sono un materiale favorevolissimo per lo sviluppo di germi patogeni che li penetrino. Quanti più trombi sono preesistenti nelle vene uterine, tanto più frequenti e facile ne sarà una relativa infezione secondaria. La tromboflebite puerperale, secondo Aschoff e Ferge è molto spesso dovuta alla infezione successiva di preesistenti trombi assetici da conglutinazione di piastrine. La terapia o la profilassi del movi-

mento sollecitamente applicata nel primo stadio del puerperio, mira a evitare la formazione estesa di trombi e quindi a togliere il terreno per una successiva infezione.

Il Krönig concluse la sua recente comunicazione al Congresso di Karlsruhe in questi termini:

« L'esperienza ostetrica e ginecologica parlano in favore del rallentamento della corrente sanguigna congiunta ad alterazioni della crasi sanguigna (da emorragia, suppurazione) e fino a un certo punto a lesioni delle pareti vascolari, come cause fondamentali per la formazione dei trombi che nelle loro origini sono sempre trombi da conglutinazione delle piastrine e non da coagulazione del sangue (questa viene secondariamente). L'infezione come causa immediata di trombosi non è negata, ma si ritiene che sia soverchiamente apprezzata da molti ostetrico-ginecologi. Infezioni secondarie di trombi assetici preesistenti, sono un fatto di molta importanza per l'ostetricia. Per la profilassi della trombosi e dell'embolia non deve badarsi alla intensificazione dell'asepsi che nella nostra « epoca della gomma » (guanti), ha già di molto allontanati i pericoli d'infezione, ma alla prevenzione della depressione circolatoria locale e generale del sangue da cui dipende il primo movente dell'agglutinazione delle piastrine, ossia dell'inizio del processo trombotico ».

Riassumendo brevemente quanto si è venuto esponendo si rileva innanzi a tutto l'importanza delle esperienze che hanno bene distinto la formazione del trombo dalla coagulazione del sangue, esperienze che hanno ricevuto la loro conferma anche dalla indagine sulla fine struttura del trombo come si trova spontaneamente nei cadaveri. Condizione fondamentale del processo è il rallentamento sensibile della corrente del sangue; azioni sussidiarie, la qualità del sangue e la lesione delle pareti vascolari. Non è causa direttamente necessaria l'infezione bacterica per la produzione dei trombi; spesso la invasione micotica è secondaria alla formazione del trombo, nè questa può avvenire per la sola azione diretta dei bacteri nel sangue.

L'esistenza nei setticemici di sostanze che provochino la coagulazione del sangue non spiegherebbe la trombosi, la quale come fatto primo iniziale non ha a che fare colla formazione della fibrina, però non credo sia da escludersi che la messa in circolo di elementi distrutti possa essere causa di conglutinamento di piastrine, data anche momentaneamente un'alterazione del circolo o una vorticosità del sangue, ad esempio fra i tendinetti delle valvole, o sulle valvole stesse, o meglio dentro le auricole tra i muscoli pettinati. Certo è che questo non ha l'importanza dei trombi autoctoni delle

vene femorali e sebbene anche da quelli possano attendersi dei piccoli emboli, essi non sono causa ordinaria di grave embolismo polmonare, nè si producono in coincidenza di grandi operazioni chirurgiche. È importante argomento contro la dottrina della diretta ed esclusiva influenza dei germi nella formazione dei trombi, la nessuna differenza nella frequenza della trombosi, sia dopo i massimi perfezionamenti dell' asepsi, sia dopo l'uso delle legature in massa, sin dopo la sterilizzazione delle parti profonde della cute, o dopo quelle della vagina, e la differenza negli esiti tra le operazioni sugli annessi uterini per anessiti, e quelle per miomi e per cancri dell'utero. Se l'esito della terapia del movimento sarà confermato così da acquistare un valore profilattico di primo ordine, anche la dottrina teoretica della trombosi partita da ricerche minute di laboratorio su animali a sangue freddo (Zahn), o sulle cavie (Eberth e Schimmelbuch), seguite da ricerche istopatologiche sui trombi quali si trovano nei cadaveri (Aschoff e Ferge) avrà grandemente servito alla pratica chirurgica e ostetrico-ginecologica con molto beneficio dei pazienti.

E ora accennerò ad una questione che appositamente ho lasciato in disparte perchè solo indirettamente connessa con quella che ho trattato finora; voglio dire della natura e della origine delle piastrine del sangue. È noto che le opinioni su tale proposito non sono ancora concordi. Vi sono ancora pochissimi partigiani dell'origine delle piastrine dai leucociti del sangue.

Secondo altri, e sono più numerosi, le piastrine deriverebbero dalla distruzione dei globuli rossi; finalmente, un terzo gruppo di autori le considerano con Bizzozero quali elementi autonomi. Però tutti gli autori sono concordi oramai in questo: nel considerarle, cioè, come corpuscoli preesistenti nel sangue normale. Ancora di recente al Congresso dei Natura isti e Medici tedeschi a Karlsruhe, Hedinger si dichiarò fedele alla teoria di Albrecht della derivazione della maggior parte delle piastrine dei globuli rossi, e spiega l'aumento delle piastrine nella leucemia e nelle anemie colle alterazioni degli strati superficiali che subirebbero in quelle affezioni gli eritrociti. Marchand al contrario sostiene che i prodotti derivanti della distruzione degli eritrociti, come ad esempio nelle scottature, si diportano affatto diversamente dalle piastrine del sangue.

Deetien, come è noto, ritiene le piastrine come vere cellule fornite di nucleo, e si appoggia anche alle esperienze di Warburg e Moravitz che dimostrano la facoltà delle piastrine di respirare, il che non è degli eritrociti privi di nucleo. Ma ai nostri giorni si discute particolarmente la teoria di Wright secondo la quale le pia-

strine del sangue sarebbero una derivazione dei megacariociti dal midollo delle ossa. La prima comunicazione di Wright è del 1906 e fu ripubblicata nel 1909 sull'*Archivio* di Virchow, munita di una tavola fotografica, ma non ha richiamato sufficientemente l'attenzione degli autori. Maggiore effetto ebbe invece una pubblicazione successiva fatta dal Wright nel 1910 *(Journal of Morfology,* Vol. 21,

FIG. 3

a a a — Megariociti con pseudopodi che si risolvono in piastrine (Wright).

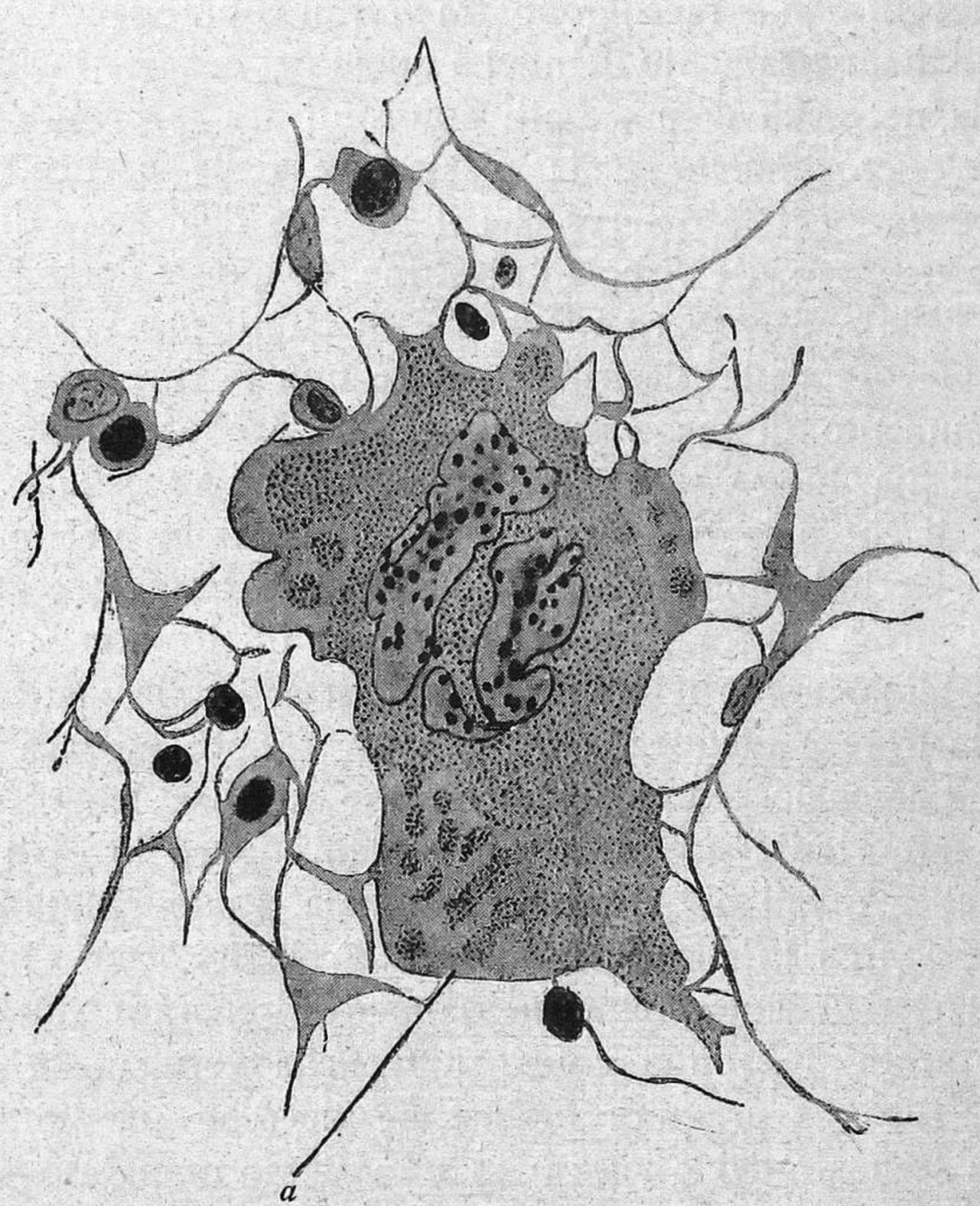
N. 2, July 1910) e corredata di bellissime figure cromolitografate ottenute con metodo di colorazione dall'autore indicato nel testo (fig. 3 - 1ª 2ª 3ª). Pur troppo la riproduzione esatta di quelle figure col metodo di Wright, o riesce estremamente di raro o non riescì affatto in diversi laboratori, il che potrebbe dipendere anche dalla qualità delle sostanze coloranti (bleu di Metilene ed Eosina), ma in compenso le figure di Wright possono essere approssimativamente riprodotte con altri metodi. Lo Schridde, a nome anche del suo allievo Ogata, al Congresso di Karlsruhe (vedi fig. 4), ricordò la struttura di megacariociti, quale egli descrisse nel 1906 impiegando l'Azur II-Eosina, e rilevò, come altri autori, che spesso emanano da

Dalla discussione che è seguita alla comunicazione di Schridde è risultato che non tutti i presenti si dimostrarono persuasi della bontà delle conclusioni di Wright. Deetien rilevava che le piastrine intatte hanno, secondo lui, un vero nucleo, e solo colla facile distruzione delle piastrine il nucleo si scomporrebbe in granuli minuti. Se i prodotti megacariocitari fossero piastrine dovrebbero diportarsi come queste; ma invece si scompongono nei vasi o non sono rappresentabili. All'incontro nelle segmentazioni degenerative dei leucociti che si raccolgono tra vetrini copraoggetti, si osservano prodotti di strozzamento identici a quelli dei megacariociti. Askanazy rileva la necessità di più esatti confronti fra le proprietà morfologiche e microchimiche delle piastrine e delle particelle derivanti dai megacariociti, e osserva che il midollo delle ossa dovrebbe essere particolarmente ricco di piastrine, se queste derivano dalle sue grandi cellule. Sternberg rileva che in taluni processi si verifica un reale aumento delle piastrine, mentre non si ritrova un corrispondente aumento di megacariociti, al che Aschoff replicò che nelle infezioni ha luogo una forte penetrazione di cellule giganti nel sangue, il che spiegherebbe la loro diminuzione nel midollo delle ossa (?). Scridde ammette che il complesso granulare che si trova nella piastrina non sia un vero nucleo; infatti non si colora coll'ematossilina, e che il modo di comportarsi colle materie coloranti delle piastrine è identico a quello dei prodotti megacariocitori.

Da parecchio tempo ho intrapreso io pure delle esperienze su questo importante argomento e ottenni figure in certi casi corrispondenti a quelli di Schridde e di Ogata. I miei risultati migliori li ebbi da conigli infettati con coltura di stafilococco, e in altri trattati con sieri leucotossici espressamente preparati; tuttavia ancora non ho tratto l'assoluta convinzione della verità della dottrina di Wright. Bisogna eseguire moltissime ricerche per imbattersi nei casi più dimostrativi e spesso in uno stesso preparato si osservano solo rari megacariociti rispondenti alle figure di Schridde e di Ogata. Questo mi risulta assodato: che la vita dei megacariociti è molto complessa e probabilmente non è una sola la funzione che essi sono in grado di compiere. È poi paradossale il fatto che mentre i megacariociti talvolta numerosissimi sarebbero i generatori delle piastrine, entro i vasi limitrofi e spesso ectatici del midollo delle ossa, non si trovano quasi punto piastrine, e le poche che vi si vedono sono d'aspetto non decisivo per la natura delle piastrine stesse. Tuttavia è positivo che quasi in ogni caso in cui si provoca una sovrattività del midollo delle ossa da cui risulti la formazione di una forte iperleucitosi del sangue, vi esiste anche

quegli elementi dei pseudopodi o corti o lunghi e sottili costituiti di protoplasma omogeneo e di minute granulazioni pari a quella dello strato che circonda il grosso nucleo dei megacariociti. I pseudopodi sarebbero particolarmente visibili là dove i detti grandi elementi sono più vicini ai capillari sanguigni, e penetrando nel lume del vaso, vi si dividerebbero in tanti piccoli ammassi di protoplasmi

FIG. 4



a = Dal protoplasma di un megacoriocito si forma un cumulo di piastrine (Ogata).

ialini con piccoli cumuli di granuli identici per grandezza e per struttura alle piastrine del sangue. I conigli salassati presentano megacariociti più ricchi di pseudopodi, o sono essi stessi più numerosi, il che concorda coll'aumento numerico delle piastrine nelle anemie postemorragiche, altrettanto si osserverebbe nelle leucemie, e nel fegato degli embrioni, onde col suo collaboratore Ogata, lo Schridde conclude in favore della dottrina di Wright che le piastrine dei mammiferi sieno un prodotto dei megacariociti del midollo delle ossa.

una iperpiastrinoemia, e i megacariociti si trovano spesso concordemente aumentati di numero. Quest'ultimo particolare però non è costante, come non è costante la sovrattività dei megacariociti, quando le piastrine si trovano più abbondanti del sangue. Ma queste contraddizioni possono essere anche non decisive, e bisogna sopratutto badare ai risultati sperimentali più netti e più sicuri, il che implica una ricerca paziente e molto estesa, che sto appunto continuando.

L'ATTUALITÀ MEDICA

ORGANO SCIENTIFICO E DI CLASSE
DELL'ASSOCIAZIONE SANITARIA MILANESE

COMITATO DI REDAZIONE

DOTTOR ANGELO FILIPPETTI
Presid. dell'Associaz. Sanitaria Milanese

DOTT. PROF. CARLO BIAGGI
Presidente della Commissione Scientifica

DOTT. ACHILLE ALIPRANDI - DOTT. ENRICO ARIENTI
DOTT. GEROLAMO BAGOZZI - PROF. SERAFINO BELFANTI - PROF. PIETRO BOSSI
DOTT. CARLO BUSSOLA - DOTT. GINO FANOLI - DOTT. GERARDO FRACCARI
DOTT. PIERO GONZALES - DOTT. ALESSANDRO MARTINELLI - DOTT. LUIGI PAROLA
PROF. SERAFINO PATELLANI - DOTT. PAOLO PINI - DOTT. GUIDO SALVINI
PROF. SILVIO TORRI - DOTT. LUIGI VERATTI

COLLABORATORI: Tutti i Soci dell'Associazione Sanitaria Milanese.

PERIODICO MENSILE PERIODICO MENSILE

:: PREZZO D'ABBONAMENTO ::

Italia e Colonie . . . . . L. 5 —
Estero . . . . . » 10 —

Ogni fascicolo di p. 64 in-8 . » 1 —
:: Gratis ai Soci dell'Associazione Sanitaria Milanese ::

·MILANO·

REDAZIONE:
Associaz. Sanitaria Milanese
Via San Paolo 10

AMMINISTRAZIONE:
V. Nugoli & C. - Editori
Via Pietro Verri 14

MILANO - TIP. ANT. CORDANI